

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/019984 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 45/06**,
31/56, 31/404, 31/40, 31/44, 31/57, 31/58, 31/4015, A61P
37/00, 11/06

[DE/DE]; Odenwaldstrasse 12, 63549 Ronneburg (DE).
HERMANN, Robert [DE/DE]; Max-Reger-Strasse 5,
63452 Hanau (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008607

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CO,
CZ, GE, HR, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MD, MK, MX,
NO, NZ, PL, SG, UA, US, UZ, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. August 2003 (04.08.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(30) Angaben zur Priorität:
102 36 688.8 9. August 2002 (09.08.2002) DE

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): VIATRIS GMBH & CO. KG [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt am Main (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): LOCHER, Mathias

(54) **Title:** NOVEL COMBINATION OF GLUCOCORTICOIDS AND PDE-4-INHIBITORS FOR TREATING RESPIRATORY DISEASES, ALLERGIC DISEASES, ASTHMA AND COPD

(54) **Bezeichnung:** NEUE KOMBINATION VON GLUCOCORTICOÏDEN UND PDE-4-INHIBITOËN ZUR BEHANDLUNG VON ATEMWEGSERKRANKUNGEN, ALLERGISCHEN ERKRANKUNGEN, ASTHMA UND COPD

(57) **Abstract:** The invention relates to a novel combination of a glucocorticoid, especially loteprednol, and at least one phosphodiesterase-4 inhibitor (PDE-4-inhibitor), especially hydroxyindole-derivative N-(3,5-dichloropyridine-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindole-3-yl]-2-oxoacetamide, for a simultaneous, sequential or separate administration in the treatment of respiratory diseases, allergic diseases, asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Glucocorticoid, insbesondere Loteprednol, und wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor (PDE-4-Inhibitor), insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, für eine simultane, sequenzielle oder separate Verabreichung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).

WO 2004/019984 A1

Neue Kombination von Glucocorticoiden und PDE-4-Inhibitoren zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und COPD

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Glucocorticoid, insbesondere Loteprednol, und wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor (PDE-4-Inhibitor), insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, für eine simultane, sequenzielle oder separate Verabreichung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).

10

Allergischen Erkrankungen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) liegen entzündliche Prozesse zugrunde, die durch eine erhöhte Anzahl an Entzündungszellen und erhöhter Freisetzung resp. Sekretion von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet sind. Studien über die letzten 20 Jahre haben ergeben, dass eine Entzündung der Atemwege für die Atemweg-Fehlfunktion bei Asthma und COPD von zentraler Bedeutung ist. Vergleichbare Veränderungen wurden bei allergischen Entzündungen der Nase und der Augen beobachtet. Üblicherweise wird die Schleimhaut durch eine Vielzahl von Zellen infiltriert, einschließlich Mastzellen, Eosinophilen und Lymphozyten. Diese Zellen setzen eine Reihe von Mediatoren frei, zu denen insbesondere Interleukin-4 (IL-4), GM-CSF (Granulocyte/Macrophage colony-stimulating factor) und der Tumornekrose Faktor α (TNF- α) gehören, die letztendlich die Entzündungen und die Symptome der allergischen Erkrankungen und der COPD bewirken.

15

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird bei allen allergischen Erkrankungen ein ähnlicher entzündungshemmender Therapieansatz verfolgt. Die Pathologie dieser Erkrankungen ergab, dass der Entzündungsprozess in der Schleimhaut von Patienten primär die Symptomaktivität bestimmt. Unter den entzündungshemmenden Verbindungen, die zur Zeit zur Behandlung von Asthma, Rhinitis oder Konjunktivitis bereitstehen, sind die Glucocorticoide die wirksamsten. Bevorzugt werden topisch verabreichbare Wirkstoffe über eine inhalative, intranasale oder intraokuläre Verabreichung eingesetzt. Aufgrund der erfolgreichen Verwendung von inhalierbaren Glucocorticoiden bei der Behandlung und Prävention von Atemwegsentzündungen und bleibenden Lungenschäden bei Asthmapatienten wurde dieser therapeutische Ansatz auch auf COPD-Patienten übertragen, obwohl keine Daten vorliegen, die eine Langzeitwirksamkeit dieser Wirkstoffe bei COPD-Patienten eindeutig belegen könnten (Whittaker AJ, Spiro SG; Curr Opin Pum Med 2000; 6:104-9).

20

25

30

35

Eine der wichtigsten entzündungshemmenden Eigenschaften von Glucocorticoiden liegt in der Inhibierung der Cytokinfreisetzung. Es ist bekannt, dass mehrere Cytokine wie IL-4, IL-5, GM-CSF und TNF- α an der Atemwegsentzündung beteiligt sind. Die Wirksamkeit von Glucocorticoiden kann teilweise über die inhibierende Wirkung auf die Cytokinsynthese und Cytokinfreisetzung erklärt werden (Marx et al.; Pulm Pharmacol Ther 2002; 15:7-15).

Ein Nachteil von Glucocorticoiden liegt in ihren möglichen systemischen Nebenwirkungen wie beispielsweise Wachstumsverlangsamung oder auch Osteoporose. Sinnvolle Maßnahmen zur Verminderung des Risikos von Nebenwirkungen bei topischer Applikation von Glucocorticoiden stellen die Verwendung der minimal wirksamen Dosis oder die Einschränkung der systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs dar. Einen neuen Weg eröffnet die Verwendung von sogenannten "Soft-Steroiden". Im Gegensatz zu anderen Glucocorticoiden, die meistens erst in der Leber zu pharmakodynamisch inaktiven Metaboliten abgebaut werden, erfolgt bei den "Soft-Steroiden" die metabolische Inaktivierung zum Teil bereits an der Stelle ihrer Verabreichung (intranasal, okulär oder intrapulmonal). In Folge dieser partiellen lokalen Metabolisierung gelangt keine oder nur sehr wenig pharmakodynamisch aktive Substanz in den systemischen Blutkreislauf, so dass praktisch mit den steroidspezifischen Nebenwirkungen nicht zu rechnen ist. Das prominenteste Beispiel dieser neuen Wirkstoffklasse stellt Loteprednol dar, das für die Therapie der allergischen Konjunktivitis und Uveitis bereits zugelassen ist.

Eine weitere Klasse von potentiellen Therapeutika bei allergischen Erkrankungen und COPD stellen die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren dar. Phosphodiesterase-Enzyme sind für die Inaktivierung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich. Eine Inhibierung der Phosphodiesterase-4 führt zu einer Erhöhung von cAMP in den Zellen, was wiederum zu einer Herunterregulierung der Funktion von nahezu allen proinflammatorischen Zellen respektive Immunzellen führt. Interessanterweise exprimieren Entzündungszellen, die an der Pathogenese von Erkrankungen wie Asthma, Konjunktivitis, Rhinitis oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung beteiligt sein sollen, bevorzugt die Phosphodiesterase-4-Enzyme.

In den letzten Jahren wurde die Entwicklung von Phosphodiesterase-4 Inhibitoren vorangetrieben, die zur Therapie von allergischen Erkrankungen, Asthma oder COPD einsetzbar sind. Die in vitro inhibitorische Aktivität auf die Cytokinfreisetzung und die therapeutische Effizienz in Asthma-Modellen konnten beispielsweise für die Wirkstoffe Roflumilast, Cilomilast oder

auch Piclamilast gezeigt werden (Torphy et al.; Pulm Pharmacol Ther 1999; 12:131-5; Poppe et al.; Allergy 2000; 55(Suppl 63):270; Giembycz MA; Expert Opin Investig Drugs 2001; 10:1361-79; Ezeamuzie CI; Eur J Pharmacol 2001; 417:11-8). Von besonderem Interesse ist eine neue Klasse von substituierten Hydroxyindolen, die in der DE 19 818 964, der DE 19
5 917 504 und der US 6,251,923 beschrieben sind, sowie auch neue 7-Azaindole, die in der DE 10 053 275 und der PCT/EP 01/12376 offenbart sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die neue Kombination von einem Glucocorticoid mit wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen vorteilhaft ist. Die add-on Therapie von einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor, insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, der oral, intranasal oder inhalativ verabreicht werden kann, mit topischen Glucocorticoiden, insbesondere Loteprednol, zeichnet sich durch eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit aus, wie auch durch Auftreten von weniger Nebenwirkungen.

Die Erfindung dient der Verbesserung der Therapie bei Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, wie auch deren Prophylaxe. Mit den in der Kombination enthaltenen Phosphodiesterase-4 Inhibitor und einem Glucocorticoid können die den Krankheitsbildern zugrundeliegenden Entzündungen erfolgreich bekämpft werden. Zudem führt die add-on Therapie mit Phosphodiesterase-4 Inhibitor zu einem geringeren Verbrauch an den Glucocorticoiden, was das Risiko von Nebenwirkungen vermindert.
25 Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Zusammensetzung, die ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination umfasst, und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels. Gegenstand der Erfindung ist auch ein Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, das als Wirkstoffe ein
30 Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination enthält, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können alle Glucocorticoide eingesetzt werden. Bevorzugt werden sogenannte Soft-Steroide verwendet. Als Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Glucocorticoide können Beclomethason (9-Chlor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -

methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion), insbesondere Beclomethasondipropionat, Budesonid (16 α ,17-Butylidendioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion), Ciclesonid (siehe beispielsweise WO 98/52542 und dort zitierte Literatur), Fluticasone (S-(Fluormethyl)-6 α ,9-difluor-11 β -carbothioat), insbesondere Fluticasonpropionat, Mometason (9,21-Dichlor-5 11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion), insbesondere Mometasonfuorat und Loteprednol, insbesondere Loteprednoletabonat (Chlormethyl-17 α -[(ethoxycarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat), aufgeführt werden.

- 10 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Soft-Steroid Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednoletabonat, verwendet. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednoletabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3 126 732, dem korrespondierenden US-Patent 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent JP-89011037 beschrieben.
- 15 Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3 786 174, dem korrespondierenden Patent EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden US-Patent 4,710,495 beschrieben.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können alle Phosphodiesterase-4 Inhibitoren eingesetzt werden. Dazu gehört insbesondere aber nicht einschränkend die Klasse von substituierten Hydroxyindol-Derivaten, die in der DE 19 818 964, der DE 19 917 504 und der US 6,251,923 beschrieben sind, sowie auch neue 7-Azaindol-Derivate, die in der DE 10 053 275 und der PCT/EP 01/12376 offenbart sind. Beispiele für die erfindungsgemäß verwendbaren Phosphodiesterase-4 Inhibitoren stellen Rolipram ((R)-4-[3-Cyclopentyloxy]-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinon), Roflumilast (Byk-Gulden), Piclamilast (Rhone-Poulenc Rorer), Cilomilast (GlaxoSmithKline) und das Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid dar. Besonders bevorzugt ist das substituierte Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid (im Folgenden „DFHO“), das beispielsweise in der DE 19 30 818 964 beschrieben ist. Die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren können auch als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

Die erfindungsgemäße Kombination eines Glucocorticoids, insbesondere eines Soft-Steroids, mit mindestens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor kann sowohl prophylaktisch wie auch

nach dem Auftreten von Symptomen verabreicht werden. Sie kann auch dazu dienen, das Fortschreiten der Krankheiten zu verlangsamen oder zu verhindern.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Kombination der Wirkstoffe Loteprednolätabonat und N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid) (DFHO) verwendet.

Die nachfolgende Versuchsbeschreibung dient der näheren Erläuterung der erfindungsgemäßen Lehre, ohne diese einzuschränken.

10

Hemmung der GM-CSF-Freisetzung aus LPS-stimulierten Monozyten

EDTAisiertes humanes Vollblut wurde mit Hanks-Puffer im Verhältnis 1:1 gemischt. Histopaque-1077 Lösung (15ml) wurde mit max. 40ml der Blut:Hanks-Mischung vorsichtig überschichtet und für 30 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert (2000UpM). Die mit Leukozyten angereicherte Bande wurde abgezogen, zweimal mit Hanks-Puffer gewaschen und in RPMI 1640 Medium mit Glutamax I (Gibco BRL, Eggenstein) transferiert. Die Abtrennung der Monozyten erfolgte durch deren Adhärenz an die Zellkulturflasche über einen Zeitraum von zwei Stunden. Anschließend wurden die Zellen gründlich mit Medium gewaschen, um nicht adhärente Zellen zu entfernen. Die erhaltenen Monozyten wurden in RPMI 1640 Medium mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) und 100U/ml Penicillin und 100µg/ml Streptomycin im CO₂-Inkubator (5% CO₂, 96% relative Luftfeuchtigkeit, 37°C) kultiviert.

Primäre Monozyten wurden in 24-Loch-Platten mit 5×10⁵ Zellen/Loch ausgesät. Die Zellen wurden mit den aufgeführten Testsubstanzen für 30 Minuten präinkubiert. Danach wurde LPS zugegeben und für einen weiteren Zeitraum von 24h inkubiert. Die Überstände wurden abgezogen und mittels ELISA untersucht.

Zur Bestimmung der Menge an sezerniertem humanen GM-CSF in den Zellkultur-Überständen wurde ein OptEIA™ Human GM-CSF ELISA-Test (Pharmingen, San Diego) angewendet. Die Durchführung erfolgte in Mikrotiterplatten. Als Antikörper wurden anti-humanen monoklonale Antikörper über Nacht bei 4°C an die Platte gekoppelt. Nach dieser Beschichtung erfolgte nach dreimaligem Waschen ein Absättigen unspezifischer Bindungen mittels Assay-Diluent-Lösung™ (PBS mit 10% FKS, pH 7,0) (Pharmingen, San Diego) bei RT für 1h. Anschließend wurde mit den Proben und dem Standard (humanes rekombinantes GM-CSF) über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Proben wurden unverdünnt oder in einer Verdünn-

nung 1:50, der Standardverdünnungen gemäß Protokoll ausgehend von einer Stock-Lösung mit 500 pg/ml humanen GM-CSF, hergestellt. Der Nachweis von gebundenem humanen GM-CSF erfolgte mit Hilfe von monoklonalen biotinylierten anti-human GM-CSF-Antikörpern und einem Avidin-Meerrettich-Peroxidase-Reagenz für 1h bei RT. Nach allen Schritten erfolgte fünf- bzw. siebenmaliges Waschen mit PBS/0,05% Tween 20. Die Enzymaktivität wurde mit Substrate Solution™ (Tetramethylbenzidin (TMB) und Wasserstoffperoxid, Pharmingen, San Diego) als Substrat für 30 min bei RT bestimmt. Die Enzym-Substratreaktion wurde mit 1M Phosphorsäure abgestoppt und die Extinktion bei 450nm gemessen.

10 Ergebnisse

Zunächst wurden Dosis-Wirkungskurven für N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid (DFHO) und Loteprednol separat erstellt. Aus diesen wurde jeweils der IC₅₀-Wert für die GM-CSF-Freisetzung aus humanen Monozyten für DFHO von 3,2 µM und für Loteprednol von 53,7 nM errechnet. In weiteren Versuchen wurden IC₅₀-Werte für DFHO und Loteprednol in Gegenwart von sub-IC₅₀-Konzentrationen der jeweils anderen Substanz erstellt. Dabei erniedrigte die Zugabe von 5nM DFHO den IC₅₀-Wert für Loteprednol von 53,7nM auf 13,4nM. Umgekehrt erniedrigte die Zugabe von 10 nM Loteprednol den IC₅₀-Wert für DFHO von 3,2µM auf 0,06µM.

20 Die ermittelten IC₅₀-Werte für Loteprednol für die TNF- bzw. GM-CSF-Freisetzung aus LPS-stimulierten Monozyten entsprechen denen in der Literatur angegebenen IC₅₀-Werten für andere Zellsysteme. Das bedeutet, daß das verwendete Zellsystem valide und geeignet ist, und die für das Projektziel nötigen Untersuchungen mit diesem System zu verlässlichen Aussagen kommen. Die IC₅₀-Werte für DFHO entsprechen denen in der Patentliteratur angegebenen Werten.

25 Bei der Gabe von 5nM DFHO erniedrigte sich der IC₅₀-Wert für Loteprednol auf die TNF-Freisetzung um 65 % und für die GM-CSF-Freisetzung um 75 %. Die Konzentration von 5 nM DFHO liegt weit unter dem IC₅₀-Wert für diese Substanz von 5,7 µM bzw. 3,2 µM, so daß allein gegeben, keine Wirkung von 5 nM DFHO zu beobachten ist.

30 Umgekehrt erniedrigte sich der IC₅₀-Wert für DFHO auf die TNF-Freisetzung um 99 % und für die GM-CSF-Freisetzung um 98 % bei der gleichzeitigen Gabe von 10 nM Loteprednol. Die Konzentration von 10 nM Loteprednol liegt weit unter dem IC₅₀-Wert für diese Substanz von 85,5 nM bzw. 53,7 nM, so daß allein gegeben, keine Wirkung von 10 nM Loteprednol zu beobachten ist.

Überraschend und für den Fachmann nicht vorhersehbar ist hier ein überadditiver Effekt bei der Hemmung der TNF- und GM-CSF-Freisetzung zu beobachten, der durch die gleichzeitige Verabreichung von Loteprednol und DFHO hervorgerufen wird.

- 5 Zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombination der Wirkstoffe sind die im Folgenden erwähnten Darreichungsformen besonders geeignet.

So können die in der Kombination enthaltenen Wirkstoffe beispielsweise separat als zwei orale Formulierungen verabreicht werden, oder ein Wirkstoff liegt als orale Formulierung vor, 10 und der andere in topischer Form (intranasal, inhalativ).

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann der Phosphodiesterase-4 Inhibitor oral verabreicht werden. Zur Anwendung kommen dabei übliche galenische Zubereitungsformen wie Tabletten, Sirup, Kapseln, Präparationen mit verlangsamter Freisetzung (Retardformulierung), Pastillen oder Brausegranulate.

- 15 Feste Arzneiformen wie Tabletten können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginat, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearin- 20 säure), Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglycol); für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gegebenenfalls zusätzliche Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten. Die Zusammensetzungen in Kapselform können nach allgemein üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Verwendung der vorstehend genannten Trägerstoffe in einer Hartgelatine- 25 Kapselschale. Für Zusammensetzungen in Form von Weichgelatine-Kapseln können üblicherweise zur Herstellung von Dispersionen oder Suspensionen verwendete pharmazeutische Träger eingesetzt werden, wie beispielsweise wässrige Gummis, Cellulosen, Silicate oder Öle, die in eine Weichgelatine-Kapselschale eingebaut werden. Sirupformulierungen bestehen üblicherweise aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder eines Salzes davon in 30 einem flüssigen Träger wie beispielsweise Ethanol, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin oder Wasser, wobei Geschmacks- und Farbstoffe enthalten sein können.

Durch die topische Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombination der Wirkstoffe können therapeutisch wirksame Konzentrationen bereits bei niedrigen Dosierungen erreicht werden. Deshalb werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung topische Zubereitungsformen bevorzugt, zu denen insbesondere intranasale und inhalative Formulierungen gehören.

Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen verabreicht werden. Für die inhalative Verabreichung eines Wirkstoffes kann dieser in Form einer Suspension, Lösung oder Emulsion verabreicht werden, die als trockenes Pulver oder als Aerosol vorliegt, wobei alle üblichen Treibmittel verwendet werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt die Phosphodiesterase-4 Inhibitor-Zusammensetzung in Form eines Nasensprays oder eines Dosieraerosols oder eines Dosier-Trockenpulvers zur Inhalation vor. Die Glucocorticoid-Zusammensetzung ist bevorzugt ebenfalls eine topische Präparation, wobei für das Soft-Steroid Loteprednol wiederum eine Formulierung in Form von Nasenspray, Dosieraerosol oder Dosier-Trockenpulver zur Inhalation bevorzugt ist.

Das erfindungsgemäß eingesetzte Soft-Steroid Loteprednoletabonat wird bevorzugt als Suspension in Wasser formuliert, mit weiteren Bestandteilen wie Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Isotonierungsmitteln, Verdickungsmitteln, Suspensionsstabilisatoren, Hilfsstoffen zur pH-Wert-Einstellung, Puffersystemen und Netzmitteln. Für weitere Details bezüglich geeigneter Hilfsstoffe wird beispielsweise auf die DE 19 947 234 verwiesen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können neben den wirksamen Bestandteilen Glucocorticoid, und wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor weitere Bestandteile wie übliche Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe etc. enthalten.

Ausführungsbeispiel

Nasenspraysuspension mit Loteprednoletabonat (1%)

Loteprednoletabonat	1,000 g
Avicel RC 591	1,100 g
Polysorbat 80	0,100 g
Sorbitollösung 70%	6,000 g
Natriumedetat	0,050 g
Benzalkoniumchlorid	0,020 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

25

Herstellung

In einem geeigneten Rührwerksbehälter mit Homogenisiereinrichtung 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen und darin Avicel RC 591 hochtourig einhomogenisieren. Danach miteinan-

der die Stoffe Polysorbat 80, Sorbitollösung, Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid unter Röhren auflösen.

Anschließend den Wirkstoff Loteprednoletabonat hochtourig einhomogenisieren, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Danach auf das Endvolumen mit gereinigtem
5 Wasser auffüllen und weiter homogenisieren. Anschließend die Suspension evakuieren um die entstandenen Luftblasen zu entfernen. Die entstandene Suspension wird anschließend in Flaschen abgefüllt, welche danach mir einer geeigneten Nasensprhypumpen versehen werden.

In einer vorteilhaften Ausführungsform liegen die wirksamen Komponenten dieser Kombina-

10 tion in Form einer fixen Kombination vor, wodurch die Anwendung für den Patienten vereinfacht ist. Die Verabreichung der Wirkstoffe kann dabei simultan, sequenziell oder separat in freier oder fixer Kombination erfolgen. Sie können sowohl in einer Einzeldosisform verabreicht werden, wie auch als zwei getrennte Formulierungen, die gleich oder verschieden sein können. Die Zugabe kann zur gleichen Zeit, d. h. simultan, erfolgen, oder zeitlich
15 getrennt, worunter sowohl kurze als auch lange Abstände zu verstehen sind, wie beispielsweise die Verabreichung von Loteprednol abends und die Verabreichung des Phosphodiesterase-4 Inhibitors morgens, oder auch umgekehrt.

Die Wirkstoffe können von 1 bis 6 mal täglich verabreicht werden. Bevorzugt werden die

20 Wirkstoffe 1 bis 2 mal täglich verabreicht, besonders bevorzugt 2 mal täglich. Die Dosis eines oder mehrerer Phosphodiesterase-4 Inhibitoren beträgt ungefähr 0,1 bis 20 mg pro Tag pro Erwachsener, bevorzugt zwischen 0,2 und 5 mg. Die Dosis des Glucocorticoids kann im Bereich der zugelassenen Dosierung liegen, d. h. im Rahmen von 0,1 bis 1,6 mg pro Tag, bevorzugt zwischen 0,2 und 0,8 mg pro Tag. Die tatsächliche Dosis hängt vom allgemeinen Zustand der Patienten (Alter, Gewicht, etc.) und dem Schweregrad der Erkrankung ab.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination.
- 5 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor um Rolipram, Piclamilast, Roflumilast, Cilomilast, dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid (DFHO) oder ihre pharmazeutisch verträgliche Salze oder Mischungen davon handelt.
- 10 3. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um ein Soft-Steroid handelt.
4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticasone, Mometason oder Loteprednol oder einem pharmazeutisch verträglicher Ester davon handelt.
- 15 5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Loteprednoletabonat handelt.
6. Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, enthaltend als Wirkstoff ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.
- 20 7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es oral verabrechbar ist.
8. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es topisch verabrechbar ist.
- 25 9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es simultan, sequenziell oder separat voneinander intranasal oder inhalativ verabreicht werden kann.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine inhalierbare flüssige oder feste Zubereitung handelt.

11. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff oral und mindestens ein Wirkstoff topisch verabreicht wird.
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der/die Phosphodiesterase-4 Inhibitor/en oral verabrechbar ist.
- 5 13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, enthaltend als Wirkstoffe ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass man das Glucocorticoid und den oder die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.
- 10 14. Verwendung der fixen oder freien Kombination eines Glucocorticoids und wenigstens eines Phosphodiesterase-4 Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.
- 15 15. Verwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Loteprednoletonat und bei dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor um das Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid (DFHO) handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03 0507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K45/06	A61K31/56	A61K31/404	A61K31/40	A61K31/44
	A61K31/57	A61K31/58	A61K31/4015	A61P37/00	A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 199 17 504 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 19 October 2000 (2000-10-19) cited in the application page 2, line 5-19 page 3, line 1 -page 4, line 53; claim 4 ---	1-15
Y	US 6 251 923 B1 (POLYMEROPoulos EMMANUEL ET AL) 26 June 2001 (2001-06-26) cited in the application column 3, line 38 -column 5, line 59 column 7, line 4,5; claims 1,4,11-14; example 3 ---	1-15
Y	US 4 996 335 A (BODOR NICHOLAS S) 26 February 1991 (1991-02-26) cited in the application column 33, line 12-26; claims 1,69 --- -/-	1-15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2 079 755 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 27 January 1982 (1982-01-27) abstract page 37, line 1-60; claims 1,4,13; example 26 ---	1-15
Y	HAMMERBECK D M ET AL: "Effects of several glucocorticosteroids and PDE4 inhibitors on increases in total lung eosinophil peroxidase (EPO) levels following either systemic or intratracheal administration in sephadex- or ovalbumin-induced inflammatory models." INFLAMMATION. UNITED STATES AUG 2000, vol. 24, no. 4, August 2000 (2000-08), pages 317-329, XP009020362 ISSN: 0360-3997 the whole document ---	1-4,6-14
P,X	WO 03 039548 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); EHRING THOMAS (DE); WOLF MI) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1-8,11,13,18 ---	1-4,6-14
Y	COMPTON C H ET AL: "Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study" LANCET, XX, XX, vol. 358, no. 9278, 28 July 2001 (2001-07-28), pages 265-270, XP004297349 ISSN: 0140-6736 the whole document ---	1-4,6-14
Y	WHITTAKER A J ET AL: "Inhaled steroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease." CURRENT OPINION IN PULMONARY MEDICINE. UNITED STATES MAR 2000, vol. 6, no. 2, March 2000 (2000-03), pages 104-109, XP009020341 ISSN: 1070-5287 cited in the application the whole document ---	1-4,6-14
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/0607

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>TORPHY T J ET AL: "Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: from concept to clinic." PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS. ENGLAND 1999, vol. 12, no. 2, 1999, pages 131-135, XP001155797 ISSN: 1094-5539 the whole document</p> <p>---</p>	1-4,6-14
Y	<p>BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 page 417, right-hand column, paragraph 2 -page 418, left-hand column, paragraph 1 page 419, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 1</p> <p>---</p>	1-4,6-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP03/08607

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1, 3-14 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1, 3-14 (in part)

The current claims 1 and 3-14 relate to a product or use, in each case characterized by a functional feature: (i) phosphodiesterase-4 inhibitor. The characterization of the components by a functional feature makes it impossible to guarantee that the search carried out is complete. It may be that components in the prior art that also realize this functional feature have not been identified as such. In the event that such components were not recognized in the application, they were then not included in the search either.

The search was carried out on the basis of the functional feature per se and of the examples given in the application as well as the active agents disclosed in the claims.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03607

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 19917504	A	19-10-2000	DE	19917504 A1	19-10-2000
			AU	748403 B2	06-06-2002
			AU	3822999 A	16-11-1999
			BG	104842 A	31-10-2001
			BR	9910029 A	26-12-2000
			CN	1307575 T	08-08-2001
			CZ	20003985 A3	12-09-2001
			WO	9955696 A1	04-11-1999
			EP	1076657 A1	21-02-2001
			HU	0101625 A2	28-11-2001
			JP	2002513017 T	08-05-2002
			NO	20005454 A	07-12-2000
			NZ	507406 A	26-11-2002
			PL	343569 A1	27-08-2001
			SK	15752000 A3	06-08-2001
			TR	200003130 T2	22-01-2001
			TW	530048 B	01-05-2003
			US	2002111351 A1	15-08-2002
			US	2002115651 A1	22-08-2002
			US	2002119971 A1	29-08-2002
			US	2002137745 A1	26-09-2002
			US	6251923 B1	26-06-2001
			US	2003134876 A1	17-07-2003
US 6251923	B1	26-06-2001	DE	19818964 A1	04-11-1999
			DE	19917504 A1	19-10-2000
			AU	748403 B2	06-06-2002
			AU	3822999 A	16-11-1999
			BG	104842 A	31-10-2001
			BR	9910029 A	26-12-2000
			CN	1307575 T	08-08-2001
			CZ	20003985 A3	12-09-2001
			WO	9955696 A1	04-11-1999
			EP	1076657 A1	21-02-2001
			HU	0101625 A2	28-11-2001
			JP	2002513017 T	08-05-2002
			NO	20005454 A	07-12-2000
			NZ	507406 A	26-11-2002
			PL	343569 A1	27-08-2001
			SK	15752000 A3	06-08-2001
			TR	200003130 T2	22-01-2001
			TW	530048 B	01-05-2003
			US	2002111351 A1	15-08-2002
			US	2002115651 A1	22-08-2002
			US	2002119971 A1	29-08-2002
			US	2002137745 A1	26-09-2002
			US	2003134876 A1	17-07-2003
			ZA	200005540 A	27-03-2001
US 4996335	A	26-02-1991	US	6610675 B1	26-08-2003
			AT	379817 B	10-03-1986
			AT	265684 A	15-07-1985
			AT	379816 B	10-03-1986
			AT	307081 A	15-07-1985
			AU	540898 B2	06-12-1984
			AU	7259181 A	14-01-1982
			BE	889563 A1	03-11-1981
			CA	1174667 A1	18-09-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03 0607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4996335	A	CH 648856 A5 DE 3126732 A1 DK 302181 A ,B, ES 8300785 A1 ES 8306767 A1 FI 812175 A ,B, FR 2486529 A1 GB 2079755 A ,B IT 1205446 B JP 1011037 B JP 1530924 C JP 57045200 A KR 8600266 B1 NL 8103315 A ,B, NO 812344 A ,B, PH 25874 A PT 73348 A ,B SE 449106 B SE 8104132 A SU 1318169 A3 US 4710495 A ZA 8104440 A	15-04-1985 25-03-1982 11-01-1982 01-02-1983 16-09-1983 11-01-1982 15-01-1982 27-01-1982 23-03-1989 23-02-1989 15-11-1989 13-03-1982 22-03-1986 01-02-1982 11-01-1982 02-12-1991 01-08-1981 06-04-1987 11-01-1982 15-06-1987 01-12-1987 27-10-1982
GB 2079755	A 27-01-1982	AT 379817 B AT 265684 A AT 379816 B AT 307081 A AU 540898 B2 AU 7259181 A BE 889563 A1 CA 1174667 A1 CH 648856 A5 DE 3126732 A1 DK 302181 A ,B, ES 8300785 A1 ES 8306767 A1 FI 812175 A ,B, FR 2486529 A1 IT 1205446 B JP 1011037 B JP 1530924 C JP 57045200 A KR 8600266 B1 NL 8103315 A ,B, NO 812344 A ,B, PH 25874 A PT 73348 A ,B SE 449106 B SE 8104132 A SU 1318169 A3 US 6610675 B1 US 4710495 A US 4996335 A ZA 8104440 A	10-03-1986 15-07-1985 10-03-1986 15-07-1985 06-12-1984 14-01-1982 03-11-1981 18-09-1984 15-04-1985 25-03-1982 11-01-1982 01-02-1983 16-09-1983 11-01-1982 15-01-1982 23-03-1989 23-02-1989 15-11-1989 13-03-1982 22-03-1986 01-02-1982 11-01-1982 02-12-1991 01-08-1981 06-04-1987 11-01-1982 15-06-1987 26-08-2003 01-12-1987 26-02-1991 27-10-1982
WO 03039548	A 15-05-2003	WO 03039548 A1	15-05-2003

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen
PCT/EP 03/0507

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes					
IPK 7 A61K45/06 A61K31/56 A61K31/404 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/57 A61K31/58 A61K31/4015 A61P37/00 A61P11/06					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. Recherchierte Gebiete					
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data					
C. Als wesentlich angesehene Unterlagen					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 17 504 A (DRESDEN ARZNEIMITTEL) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 5-19 Seite 3, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 53; Anspruch 4 ---				1-15
Y	US 6 251 923 B1 (POLYMEROPoulos EMMANUEL ET AL) 26. Juni 2001 (2001-06-26) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 38 -Spalte 5, Zeile 59 Spalte 7, Zeile 4,5; Ansprüche 1,4,11-14; Beispiel 3 ---				1-15
Y	US 4 996 335 A (BODOR NICHOLAS S) 26. Februar 1991 (1991-02-26) in der Anmeldung erwähnt Spalte 33, Zeile 12-26; Ansprüche 1,69 ---				1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *'P' Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist 			<ul style="list-style-type: none"> *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist 		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
5. November 2003			13/11/2003		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Greif, G		

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03 0307

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GB 2 079 755 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 27. Januar 1982 (1982-01-27) Zusammenfassung Seite 37, Zeile 1-60; Ansprüche 1,4,13; Beispiel 26 ---	1-15
Y	HAMMERBECK D M ET AL: "Effects of several glucocorticosteroids and PDE4 inhibitors on increases in total lung eosinophil peroxidase (EPO) levels following either systemic or intratracheal administration in sephadex- or ovalbumin-induced inflammatory models." INFLAMMATION. UNITED STATES AUG 2000, Bd. 24, Nr. 4, August 2000 (2000-08), Seiten 317-329, XP009020362 ISSN: 0360-3997 das ganze Dokument ---	1-4,6-14
P,X	WO 03 039548 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); EHRING THOMAS (DE); WOLF MI) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Ansprüche 1-8,11,13,18 ---	1-4,6-14
Y	COMPTON C H ET AL: "Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study" LANCET, XX, XX, Bd. 358, Nr. 9278, 28. Juli 2001 (2001-07-28), Seiten 265-270, XP004297349 ISSN: 0140-6736 das ganze Dokument ---	1-4,6-14
Y	WHITTAKER A J ET AL: "Inhaled steroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease." CURRENT OPINION IN PULMONARY MEDICINE. UNITED STATES MAR 2000, Bd. 6, Nr. 2, März 2000 (2000-03), Seiten 104-109, XP009020341 ISSN: 1070-5287 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-4,6-14
		-/-

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen
PCT/EP 03 00607

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TORPHY T J ET AL: "Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: from concept to clinic." PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS. ENGLAND 1999, Bd. 12, Nr. 2, 1999, Seiten 131-135, XP001155797 ISSN: 1094-5539 das ganze Dokument ---	1-4,6-14
Y	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 19, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 Seite 417, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 418, linke Spalte, Absatz 1 Seite 419, linke Spalte, Absatz 2 -rechte Spalte, Absatz 1 -----	1-4,6-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationale Aktenzeichen
PCT 03/08607**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. 1,3-14 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,3-14 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1,3-14 beziehen sich auf ein Produkt oder eine Verwendung, jeweils charakterisiert durch ein funktionelles Merkmal

(i) Phosphodiesterase-4 Inhibitor

Aufgrund der Charakterisierung der Komponenten durch ein funktionelles Merkmal kann nicht garantiert werden, dass die durchgeführte Recherche komplett ist.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Komponenten im Stand der Technik, die dieses funktionelle Merkmal ebenso erfüllen, nicht als solche identifiziert wurden. Im Falle, dass solche Komponenten auch in der Anmeldung nicht erkannt wurden, wurden sie ebenso nicht in die Recherche miteingeschlossen.

Die Recherche wurde durchgeführt ausgehend von dem funktionellen Merkmal per se als auch von der in der Anmeldung angeführten Beispielen, sowie den in den Ansprüchen offenbarten Wirkstoffen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 00 3607

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19917504	A	19-10-2000	DE	19917504 A1		19-10-2000
			AU	748403 B2		06-06-2002
			AU	3822999 A		16-11-1999
			BG	104842 A		31-10-2001
			BR	9910029 A		26-12-2000
			CN	1307575 T		08-08-2001
			CZ	20003985 A3		12-09-2001
			WO	9955696 A1		04-11-1999
			EP	1076657 A1		21-02-2001
			HU	0101625 A2		28-11-2001
			JP	2002513017 T		08-05-2002
			NO	20005454 A		07-12-2000
			NZ	507406 A		26-11-2002
			PL	343569 A1		27-08-2001
			SK	15752000 A3		06-08-2001
			TR	200003130 T2		22-01-2001
			TW	530048 B		01-05-2003
			US	2002111351 A1		15-08-2002
			US	2002115651 A1		22-08-2002
			US	2002119971 A1		29-08-2002
			US	2002137745 A1		26-09-2002
			US	6251923 B1		26-06-2001
			US	2003134876 A1		17-07-2003

US 6251923	B1	26-06-2001	DE	19818964 A1		04-11-1999
			DE	19917504 A1		19-10-2000
			AU	748403 B2		06-06-2002
			AU	3822999 A		16-11-1999
			BG	104842 A		31-10-2001
			BR	9910029 A		26-12-2000
			CN	1307575 T		08-08-2001
			CZ	20003985 A3		12-09-2001
			WO	9955696 A1		04-11-1999
			EP	1076657 A1		21-02-2001
			HU	0101625 A2		28-11-2001
			JP	2002513017 T		08-05-2002
			NO	20005454 A		07-12-2000
			NZ	507406 A		26-11-2002
			PL	343569 A1		27-08-2001
			SK	15752000 A3		06-08-2001
			TR	200003130 T2		22-01-2001
			TW	530048 B		01-05-2003
			US	2002111351 A1		15-08-2002
			US	2002115651 A1		22-08-2002
			US	2002119971 A1		29-08-2002
			US	2002137745 A1		26-09-2002
			US	2003134876 A1		17-07-2003
			ZA	200005540 A		27-03-2001

US 4996335	A	26-02-1991	US	6610675 B1		26-08-2003
			AT	379817 B		10-03-1986
			AT	265684 A		15-07-1985
			AT	379816 B		10-03-1986
			AT	307081 A		15-07-1985
			AU	540898 B2		06-12-1984
			AU	7259181 A		14-01-1982
			BE	889563 A1		03-11-1981
			CA	1174667 A1		18-09-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03 000507

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4996335	A		CH 648856 A5 DE 3126732 A1 DK 302181 A ,B, ES 8300785 A1 ES 8306767 A1 FI 812175 A ,B, FR 2486529 A1 GB 2079755 A ,B IT 1205446 B JP 1011037 B JP 1530924 C JP 57045200 A KR 8600266 B1 NL 8103315 A ,B, NO 812344 A ,B, PH 25874 A PT 73348 A ,B SE 449106 B SE 8104132 A SU 1318169 A3 US 4710495 A ZA 8104440 A		15-04-1985 25-03-1982 11-01-1982 01-02-1983 16-09-1983 11-01-1982 15-01-1982 27-01-1982 23-03-1989 23-02-1989 15-11-1989 13-03-1982 22-03-1986 01-02-1982 11-01-1982 02-12-1991 01-08-1981 06-04-1987 11-01-1982 15-06-1987 01-12-1987 27-10-1982
GB 2079755	A	27-01-1982	AT 379817 B AT 265684 A AT 379816 B AT 307081 A AU 540898 B2 AU 7259181 A BE 889563 A1 CA 1174667 A1 CH 648856 A5 DE 3126732 A1 DK 302181 A ,B, ES 8300785 A1 ES 8306767 A1 FI 812175 A ,B, FR 2486529 A1 IT 1205446 B JP 1011037 B JP 1530924 C JP 57045200 A KR 8600266 B1 NL 8103315 A ,B, NO 812344 A ,B, PH 25874 A PT 73348 A ,B SE 449106 B SE 8104132 A SU 1318169 A3 US 6610675 B1 US 4710495 A US 4996335 A ZA 8104440 A		10-03-1986 15-07-1985 10-03-1986 15-07-1985 06-12-1984 14-01-1982 03-11-1981 18-09-1984 15-04-1985 25-03-1982 11-01-1982 01-02-1983 16-09-1983 11-01-1982 15-01-1982 23-03-1989 23-02-1989 15-11-1989 13-03-1982 22-03-1986 01-02-1982 11-01-1982 02-12-1991 01-08-1981 06-04-1987 11-01-1982 15-06-1987 26-08-2003 01-12-1987 26-02-1991 27-10-1982
WO 03039548	A	15-05-2003	WO 03039548 A1		15-05-2003